

10/507522

Rec'd PCT/PTO 14 SEP 2004  
PCT/JP03/02887

日 本 国 特 許 庁

09.04.03

JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日

Date of Application:

2002年 3月14日

REC'D 06 JUN 2003

出 願 番 号

Application Number:

特願2002-069901

WIPO

PCT

[ ST.10/C ]:

[ JP2002-069901 ]

出 願 人

Applicant(s):

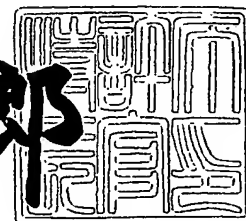
株式会社 メドレックス

**PRIORITY DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 5月20日

特 許 庁 長 官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

太田信一郎



出証番号 出証特2003-3036655

【書類名】 特許願  
【整理番号】 14-03-14-3  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 A61K

## 【発明者】

【住所又は居所】 徳島県板野郡北島町新喜来字中竿 4 0 - 2 4

【氏名】 ▲濱▼本 英利

## 【発明者】

【住所又は居所】 香川県大川郡大内町町田 3 1 3 - 3 1

【氏名】 山崎 啓子

## 【発明者】

【住所又は居所】 徳島県徳島市末広五丁目 1 番 1 2 - 5 - 1 0 3

【氏名】 横山 英輝

## 【発明者】

【住所又は居所】 徳島県鳴門市撫養町立岩字元地 8 7 番地 3 0 2

【氏名】 平田 彰彦

## 【発明者】

【住所又は居所】 徳島県鳴門市鳴門町高島字南 4 4 6 番地

【氏名】 藤井 尊

## 【特許出願人】

【識別番号】 302005628

【氏名又は名称】 株式会社メドレックス

【代表者】 松村 眞良

## 【手数料の表示】

【予納台帳番号】 165871

【納付金額】 21,000円

## 【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 創傷用外用剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 水溶性高分子および架橋剤を配合し、水分含量を 3 % 以下とし、未架橋の粉体もしくはゾル体組成物であることを特徴とする創傷用外用剤。

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

【産業上の利用分野】 本発明は創傷に対する外用剤に関する。さらに詳しくは創傷滲出液の吸収除去における治療作業を簡便にする創傷用外用剤に関する。

【0 0 0 2】

【従来の技術と発明が解決しようとする課題】 創傷の壊死組織除去および創傷滲出液の吸収除去は創傷の治癒過程にとって重要であることが知られ、創傷の壊死組織除去および創傷滲出液の吸収除去のため次のようなものが提供されている。

【0 0 0 3】

例えば、創傷被覆剤の中にはハイドロコロイドドレッシング剤やウレタンフォームドレッシング剤やアルギネートドレッシング剤などある程度、滲出液を吸収できるものもある。

【0 0 0 4】

しかしほとんどのものは滲出液の吸収力が弱く滲出液が多いときには不適で、しかも、壊死組織を吸収除去できないため、比較的深い壊死組織のある創傷には不適である。

【0 0 0 5】

一方、吸水性ポリマービーズなどを用いた外用剤は壊死組織や滲出液をそれらに吸収させ、除去することが可能であるが、使用した後に、それらの基材をふき取ったり洗い流したりする必要があり、治療作業が煩雑となる。

【0 0 0 6】

そこで、創傷壊死組織および創傷滲出液の吸収性が高く、治療作業の簡便な創傷用外用剤の提供が望まれている。

【0 0 0 7】

【課題を解決するための手段】本発明の創傷用外用剤は水溶性高分子および架橋剤を配合し、また水分含量を3%以下とした粉体もしくはゾル体組成物であることを特徴とする。

【0008】

詳しくは本発明の外用剤は低水分とすることによって水溶性高分子を水に溶解させず、架橋していない状態であるが、創傷滲出液を吸収することにより、初めて水溶性高分子は溶解し、同時に配合した架橋剤により架橋されゲル状態となる。

【0009】

さらに詳しくは、創傷部位表面は起伏が激しい場合が多く、本発明の創傷用外用剤は可塑性を持っているため、創面の凹凸にあわせて塗布することができるので、本外用剤と創傷部位の密着性が高くなり創傷壊死組織や創傷滲出液の吸収性が良くなる。

【0010】

また、本外用剤に配合された水溶性高分子は創傷滲出液や創傷壊死組織を吸収し、水溶性高分子が滲出液に溶解し、同時に配合した架橋剤により水溶性高分子が架橋され非可塑性のゲル状物質となる。

【0011】

一般に、水溶性高分子の架橋体は架橋されていない水溶性高分子よりも飛躍的に水吸収能が高くなるため、本発明の創傷用外用剤の創傷壊死組織や創傷滲出液の吸収性は滲出液を吸収すればするほど高くなる。

【0012】

また、あらかじめ本外用剤をガーゼなどの布で覆っておけばそのゲル状物質は覆っていた布とともに一塊となって除去することが可能となり治療作業が簡便となる。

以上より本発明は創傷壊死組織および創傷滲出液の吸収性が高く、治療作業の簡便な外用剤を提供することができる。

【0013】

【発明の実施の形態】本発明の創傷用外用剤の必須成分として水溶性高分子および架橋剤を配合するが、水溶性高分子として例えば、ポリアクリル酸とその塩、

アルギン酸ソーダ、ペクチン、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルアルコール、カラギーナン、カルボキシメチルセルロース、デンプンアクリル酸グラフト共重合体、ゼラチン、キサンタンガム、トラガントガム、ゲランガム等を必要に応じて一種または二種以上を組み合わせ使用することができる。

【0014】

水溶性高分子の配合比としては、創傷用外用剤100重量部に対して2重量部以上が好ましい。

【0015】

水溶性高分子の配合比が2重量部以下となると十分な創傷滲出液の吸収能が得られず好ましくない。

【0016】

また架橋剤としては特に制限はなく各種多価金属塩やジアルデヒドデンプンなどの有機架橋剤などを使用することができるが、通常は多価金属塩を使用することが好ましい。

【0017】

架橋剤となる多価金属塩としては、例えば塩化マグネシウム、塩化カルシウム、塩化アルミニウム、塩化マグネシウム、塩化カルシウム、塩化アルミニウム、酸化マグネシウム、酸化カルシウム、酸化アルミニウム、カリウムミョウバン、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、水酸化アルミニウム、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、乾燥水酸化アルミニウムゲル、リン酸カルシウム、リン酸マグネシウム、リン酸アルミニウム、クエン酸カルシウム、酢酸アルミニウム、アルミニウムグリシネート、ジヒドロキシアルミニウムアラントイナート、ショ糖硫酸エステルアルミニウム塩、ケイ酸マグネシウム、リン酸水素カルシウム、含水ケイ酸アルミニウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、乳酸アルミニウム、合成ヒドロタルサイト、水酸化アルミナマグネシウム等を1種もしくは2種以上を組み合わせ使用することができる。

【0018】

架橋剤の配合量としては0.1～20重量部が好ましい。0.1重量部以下であ

ると創傷滲出液を吸収後の架橋形成が十分でなく布と一塊となって除去することが困難となるので好ましくない。20重量部以上になるとゲルが堅くなり、離水を起こし十分な創傷滲出液の吸収能が得られず好ましくない。

【0019】

本発明の創傷用外用剤の水分含量としては3%以下が好ましい。水分含量が3%以上になると水溶性高分子が溶解し架橋剤により架橋され本外用剤の可塑性は失われ、創傷部位にうまく塗布できなくなり、好ましくない。また、長期の安定性などを考えると、水分含量は1%以下がより好ましい。

【0020】

本発明の創傷用外用剤の剤型としては散剤、軟膏剤などの剤型が好ましい。散剤は元々水分含量が低く、粉体のため、剤型的にフレキシブルで可塑性があり、滲出液を吸収することにより、基材中の水溶性高分子が滲出液に溶解し架橋剤により架橋されゲル化するので本発明の創傷用外用剤の剤型として好ましい。また使用時にマクロゴールなどでペースト状にして使用してもよい。

【0021】

軟膏剤については、水分含量を低くし、水溶性高分子を水に溶解していない状態とすることで未架橋とした、ゾル状態であることが好ましい。ゾル状態の軟膏剤は滲出液を吸収することにより、基材中の水溶性高分子が滲出液に溶解し架橋剤により架橋されゲル化するので本発明の創傷用外用剤の剤型として好ましい。特に滲出液となじみやすい水溶性軟膏がより好ましい。

【0022】

本発明の創傷用外用剤の水吸収量は水溶性高分子の種類や量もしくは架橋剤の配合量などにも影響されるが、本外用剤と等量以上の水を吸収することが好ましい。水吸収量が外用剤の等量より少ないと滲出液を吸収しきれず、また、大量に塗布する方法もあるがあまり多すぎると逆に創傷部を圧迫してしまうので好ましくない。

【0023】

また、滲出液の量が少ない場合は使用時にあらかじめ水をつけて使用してもよい。

## 【0024】

また、本発明の創傷用外用剤をガーゼなどの布に塗布したものを創傷部位に貼付して使用しても良い。

## 【0025】

本発明の創傷用外用剤には創傷に使用される薬剤を配合することができる。創傷に使用される薬剤としては、抗菌剤として、スルファジアジン銀、ポピドンヨード、ヨード、硫酸フラジオマイシンなど、タンパクや核酸の分解酵素としてトリプシン、ブロメライン、ストレプトキナーゼ、ストレプトドルナーゼ、フィブリノリジン、デオキシリボヌクレアーゼなど、消炎剤として、酸化亜鉛、アズレンなど、肉芽形成促進剤として塩化リゾチーム、トレチノイントコフェリル、プロスタグランジン、ブクラデシンナトリウム、アルクロキサ、FGF、HGFなどがあげられる。

## 【0026】

本発明の創傷用外用剤に配合する創傷に使用される薬剤として、ヨードなどの抗菌剤は好ましい。創傷において滲出液の大量にでる時期の治療目的として、感染のコントロールがあり、本発明の創傷用外用剤にヨードなどの抗菌剤を配合することは好適である。

## 【0027】

また、本発明の創傷用外用剤に配合する創傷に使用される薬剤として、機能性タンパク質などの水に溶解すると安定性の良くない薬剤は好適である。本発明の創傷用外用剤に水により安定性の良くない薬剤を配合した場合、本発明の創傷用外用剤は低水分量であるため、水の影響を受けにくく、それら薬剤の安定化が期待できる。

## 【0028】

また、本発明の創傷用外用剤に高浸透圧性の物質を配合することができる。本発明の創傷用外用剤に高浸透圧性の物質を配合すると、浸透圧により創傷による浮腫などから能動的に体液を吸収することができ、より効果的に創傷部位の健全化に寄与することができる。

## 【0029】



高浸透圧性の物質は、糖類としてソルビトール、マンニトール、果糖、ブドウ糖、ショ糖、キシリトール、乳糖、麦芽糖、マルチトール、トレハロースなど、多価アルコールとしてエチレングリコール、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、グリセリン、ジグリセリン、ポリグリセリン、イソプレングリコール、1, 3・ブチレングリコールなど、その他アミノ酸、ペプチド、有機酸とその塩などがあげられる。

#### 【0030】

また、本発明の創傷用外用剤に吸水の補助として吸水性ポリマービーズを配合しても本発明の主旨に影響はないので配合してもよい。

#### 【0031】

本発明の創傷用外用剤には上記の成分のほかに、必要に応じて、賦形剤、pH調整剤、界面活性剤、湿潤剤、可塑剤、着色剤、防腐剤、香料、安定化剤等を通常の配合量で配合できる。

#### 【0032】

##### 【発明の効果】

水溶性高分子および架橋剤を配合し、また水分含量を3%以下とした粉体もしくはゾル体で、創傷滲出液や創傷壊死組織を吸収し、滲出液で溶解した架橋剤により水溶性高分子が架橋され非可塑性のゲル状物質となるゾル状組成物から成る創傷用外用剤を提供することにより、皮膚損傷における治癒を促進した。

#### 【0033】

【実施例】次に、実施例及び試験例により本発明を更に詳しく説明するが、これらは本発明を何ら限定するものではない。なお、本実施例および比較例における配合量の値は全て重量%である。

#### 【0034】

##### 【実施例1】

表1に示す実施例1の処方の散剤を調整した。

#### 【0035】

##### 【実施例2】

表 1 に示す実施例 2 の処方 of 散剤を調整した。

【 0 0 3 6 】

【実施例 3】

表 1 に示す実施例 3 の処方 of 散剤を調整した。

【 0 0 3 7 】

【表 1】

成分	実施例 1	実施例 2	実施例 3
ポリアクリル酸ナトリウム	3 0	2 0	3 0
カルボキシメチルセルロースナトリウム	3 0		
ポリビニルアルコール		2 0	
カルボキシビニルポリマー			4 0
乳酸アルミニウム	2	3	6
ブドウ糖	残量		
マンニトール			残量
ショ糖		残量	

【 0 0 3 8 】

【実施例 4】

表 2 に示す実施例 4 の処方 of 散剤を調整した。

【 0 0 3 9 】

【実施例 5】

表 2 に示す実施例 5 の処方 of 散剤を調整した。

【 0 0 4 0 】

【実施例 6】

表 2 に示す実施例 6 の処方 of 散剤を調整した。

【 0 0 4 1 】

【表 2】

成分	実施例 4	実施例 5	実施例 6
ペクチン	3 0		3 0
アルギン酸ソーダ	3 0	2 0	
カラギーナン		3 0	
トラガントガム			1 0
塩化カルシウム	2	3	7
ブドウ糖	残量		
ショ糖		残量	残量

【 0 0 4 2 】

【実施例 7】

表 3 に示す実施例 7 の処方 of 軟膏剤を調整した。

【 0 0 4 3 】

【実施例 8】

表 3 に示す実施例 8 の処方 of 軟膏剤を調整した。

【 0 0 4 4 】

【実施例 9】

表 3 に示す実施例 9 の処方 of 軟膏剤を調整した。

【 0 0 4 5 】

【表 3】

成分	実施例 7	実施例 8	実施例 9
ポリアクリル酸ナトリウム	40	10	10
カルメロースナトリウム		10	10
デンブンアクリル酸グラフト共重合体	30	10	10
乳酸アルミニウム	5		
メタケイ酸アルミン酸マグネシウム		2	2
合成ヒドロタルサイト			
酒石酸		2	2
精製水			1
濃グリセリン	残量		
マクロゴール軟膏		残量	残量

【0046】

【実施例 10】

表 4 に示す実施例 10 の処方 of 軟膏剤を調整した。

【0047】

【実施例 11】

表 4 に示す実施例 11 の処方 of 軟膏剤を調整した。

【0048】

【実施例 12】

表 4 に示す実施例 12 の処方 of 軟膏剤を調整した。

【0049】

【表 4】

成分	実施例 10	実施例 11	実施例 12
ペクチン		10	3
アルギン酸ソーダ	20		
キサンタンガム		10	
ゲランガム		10	3
塩化カルシウム	3	0.5	10
マクロゴール軟膏	残量	残量	残量

【0050】

【実施例13】

表5に示す実施例13の処方の軟膏剤を調整した。

【0051】

【実施例14】

表5に示す実施例14の処方のヨード含有軟膏剤を調整した。

【0052】

【実施例15】

表5に示す実施例15の処方のトリプシン含有軟膏剤を調整した。

【0053】

【表5】

成分	実施例13	実施例14	実施例15
ポリアクリル酸ナトリウム	5	10	10
カルメロースナトリウム		10	10
乳酸アルミニウム	1	0.8	
メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	1		1
合成ヒドロタルサイト	1		0.3
ショ糖		10	
酒石酸	2		2
ヨード		1	
トリプシン			8
濃グリセリン		10	
マクロゴール軟膏	残量	残量	残量

【0054】

【実施例16】

表6に示す実施例16の処方の酸化亜鉛含有軟膏剤を調整した。

【0055】

【実施例17】

表6に示す実施例17の処方の塩化リゾチーム含有軟膏剤を調整した。

【0056】

## 【実施例 1 8】

表 6 に示す実施例 1 8 の処方 of 軟膏剤を調整した。

【0 0 5 7】

【表 6】

成分	実施例 1 6	実施例 1 7	実施例 1 8
ペクチン	1 0	1 0	1 0
アルギン酸ソーダ	1 0	1 0	1 0
酸化亜鉛	2 0		
塩化リゾチーム		5	
デキストランポリマー			5
塩化カルシウム	3	3	5
マクロゴール軟膏	残量	残量	残量

【0 0 5 8】

【比較例 1】

デキストランポリマー 1 0 0 % の散剤

【0 0 5 9】

【比較例 2】

表 7 に示す比較例 2 の処方 of 軟膏剤を調整した。

【0 0 6 0】

【比較例 3】

表 7 に示す比較例 3 の処方 of 軟膏剤を調整した。

【0 0 6 1】

【比較例 4】

表 7 に示す比較例 4 の処方 of 軟膏剤を調整した。

【0 0 6 2】

【表 7】

成分	比較例 2	比較例 3	比較例 4
ポリアクリル酸ナトリウム		10	
カルメロースナトリウム		10	
デンブンアクリル酸グラフト共重合体		10	
デキストランポリマー	75		
乳酸アルミニウム			1
メタケイ酸アルミン酸マグネシウム		2	1
合成ヒドロタルサイト			1
酒石酸		2	2
精製水		5	
濃グリセリン	残量		
マクロゴール軟膏		残量	残量

【0063】

【比較例 5】

表 8 に示す比較例 5 の処方 of 軟膏剤を調整した。

【0064】

【表 8】

成分	比較例 5
ペクチン	10
キサントガム	10
ゲランガム	10
マクロゴール軟膏	残量

【0065】

【試験例 1】

シャーレに実施例 1, 7, 8, 12、13 比較例 1, 2 を 1 g、3×3 cm の範囲に均等に散布もしくは塗布し、上からゆっくりと精製水 20 ml を注ぎフタをし、常温で 1 日放置した。精製水の上澄みをそれぞれ回収し、その上澄みの容量を 20 ml より減じ、その容量を吸水量として表 9 に示した。

表 9 の結果はそれぞれの水吸収能を表すが、その結果から明らかなように本発明

の創傷用外用剤は吸水能が高いことが明らかとなった。

【0066】

【表9】

製剤	吸水量 (ml)
実施例 1	12.5
実施例 7	20
実施例 8	17.4
実施例 12	7.8
実施例 13	3.1
比較例 1	4.7
比較例 2	3.5

【0067】

【試験例2】

実施例 8、9 比較例 3 の水分含量をカールフィッシャー法にて測定し、それぞれの製剤の製造後 3 日間、および 1 ヶ月間ビニール袋に入れ、封をして常温で放置し、性状を調べた。その結果を表 10 に示した。

表 10 の結果より本発明の創傷用外用剤は低水分含量が必須条件であることが明らかとなった。

【0068】

【表10】

製剤	水分含量 (%)	3 日後の性状	1 ヶ月後の性状
実施例 8	0.3	可塑性のあるなめらかな軟膏	可塑性のあるなめらかな軟膏
実施例 9	1.3	可塑性のあるなめらかな軟膏	可塑性はあるが粘度が高くなった。
比較例 3	5.2	可塑性がなく堅い塊のゲル	可塑性がなく堅い塊のゲル

【0069】

【試験例3】

実施例 2, 4, 8, 12、13 比較例 1, 2, 4、5 の製剤を豚の肉片に適量散布または塗布し、ガーゼで覆いフタをして常温で 1 日放置した。その後ガーゼを



除去し製剤が一塊となって除去できるか、製剤の性状はどうか調査した。その結果を表11に示した。

表11の結果より、本発明の創傷用外用剤は肉片による創傷モデルにおいて、滲出液を吸収し、ガーゼと一塊となって除去できた。

【0070】

【表11】

製剤	調査結果
実施例2	ガーゼと一塊となって除去できた。製剤は滲出液を吸収しゲル化していた。
実施例4	ガーゼと一塊となって除去できた。製剤は滲出液を吸収しゲル化していた。
実施例8	ガーゼと一塊となって除去できた。製剤は滲出液を吸収しゲル化していた。
実施例12	ガーゼと一塊となって除去できた。製剤は滲出液を吸収しゲル化していた。
実施例13	ガーゼと一塊となって除去できた。製剤は滲出液を吸収しゲル化していた。
比較例1	製剤が肉片に残った。製剤はポリマーが膨潤し、粒子観のある集合体となった。
比較例2	製剤が肉片に残った。製剤はポリマーが膨潤し、粒子観のある集合体となった。
比較例4	ガーゼが濡れ製剤は溶けてなくなっていた。
比較例5	製剤が糸引きをし、肉片に残った。製剤は水分を吸収しているが可塑性がある。

【0071】

【試験例4】

ラットの背を除毛し、直径1cmの円形に熱傷をつくり、ラットによる創傷モデルを作成した。実施例2, 4, 8, 12, 13比較例1, 2, 4, 5の製剤をそのラットによる創傷モデルに500mg散布または塗布し、ガーゼで覆い1日放置した。その間ラットは拘束具により拘束した。その後ガーゼを除去し製剤が一塊となって除去できるか、製剤の性状はどうか調査した。その結果を表12に示した。

表12の結果より、本発明の創傷用外用剤はラットによる創傷モデルにおいて、滲出液を吸収し、ガーゼと一塊となって除去できた。

【0072】

【表12】

製剤	調査結果
実施例2	ガーゼと一塊となって除去できた。製剤は滲出液を吸収しゲル化していた。
実施例4	ガーゼと一塊となって除去できた。製剤は滲出液を吸収しゲル化していた。
実施例8	ガーゼと一塊となって除去できた。製剤は滲出液を吸収しゲル化していた。
実施例12	ガーゼと一塊となって除去できた。製剤は滲出液を吸収しゲル化していた。
実施例13	ガーゼと一塊となって除去できた。製剤は滲出液を吸収しゲル化していた。
比較例1	製剤がラット創傷部に残った。製剤はポリマーが膨潤し、粒子観のある集合体となった。
比較例2	製剤がラット創傷部に残った。製剤はポリマーが膨潤し、粒子観のある集合体となった。
比較例4	ガーゼが濡れ製剤は溶けてなくなっていた。
比較例5	製剤が糸引きをし、ラット創傷部に残った。製剤は水分を吸収しているが可塑性がある。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 創傷の壊死組織除去および創傷滲出液の吸収除去は創傷の治癒過程にとって重要であることから、創面からの滲出液の吸水性が高く、壊死組織を吸着し、簡単に除去できる創傷用外用剤。

【解決手段】 本発明の創傷用外用剤は水溶性高分子および架橋剤を配合し、また水分含量を3%以下とした粉体もしくはゾル体で、創傷滲出液や創傷壊死組織を吸収し、滲出液で溶解した架橋剤により水溶性高分子が架橋され非可塑性のゲル状物質となるゾル状組成物を提供する。

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2002-069901
受付番号	50200357337
書類名	特許願
担当官	森吉 美智枝 7577
作成日	平成14年 3月22日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成14年 3月14日

次頁無

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[302005628]

1. 変更年月日	2002年 1月25日
[変更理由]	新規登録
住 所	香川県大川郡白鳥町松原1055
氏 名	株式会社 メドレックス